Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. **M. Cloetta**

Verändert die längere Zufuhr von Antipyreticis die Erregbarkeit des Temperaturcentrums?

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde

der

Medizinischen Fakultät

der

Universität Zürich

vorgelegt von

Alfred Lüthy, prakt. Zahnarzt
von Schöftland (Kt. Aargau)

Genehmigt auf Antrag von
Herrn Prof. Cloetta

BASEL
Benno Schwabe & Co. (Schweighauserische Buchdruckerei)
1917

4°
Diss.
Zürich
1917.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. **M. Cloetta**

Verändert die längere Zufuhr von Antipyreticis die Erregbarkeit des Temperaturcentrums?

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde

der

Medizinischen Fakultät

der

Universität Zürich

vorgelegt von

Alfred Lüthy, prakt. Zahnarzt
von Schöftland (Kt. Aargau)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Genehmigt auf Antrag von
Herrn Prof. Cloetta

BASEL
Benno Schwabe & Co. (Schweighauserische Buchdruckerei)
1917

Separat-Abdruck aus dem Correspondenz-Blatt
für Schweizer Aerzte 1917, Nr. 43.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Zürich.
(Direktor: Prof. Dr. *M. Cloëtta.*)

Verändert die längere Zufuhr von Antipyreticis die Erregbarkeit des Temperaturcentrums?

Von **A. Lüthy**, Zahnarzt.

Für die gegenwärtige Kenntnis vom Wesen des Fiebers und seiner Therapie war die Entdeckung von bestimmten anatomischen Lokalisationen im zentralen Nervensystem für die Vorgänge der Wärmeregulation im Körper von grundlegender Bedeutung. Das konstante Innehalten einer Temperaturgleichgewichtslage beruht auf dem automatischen Wechselspiel zweier Komponenten: Der Wärmebildung und der Wärmeabgabe, die beide durch das ordnende Regime dieses Zentrums dirigiert sind. *Liebermeister*[1]) brachte zuerst eine exakte Formulierung seiner Anschauung vom Wesen des Fiebers, indem er annahm, daß in diesem Zustand die wärmeregulierenden Apparate ihre Funktion auf ein anderes Niveau eingestellt haben. Mit dieser Theorie verband *Liebermeister* auch die Auffassung, daß das Fieber eine durchaus schädliche Erscheinung sei und deshalb bekämpft werden müsse. *Cloëtta* und *Waser*[2]) ist es dann gelungen durch elektrothermische Untersuchungen zu beweisen, daß diese Funktionsänderung als gesteigerter Erregungszustand des Temperaturregulierungszentrums oder gleichsam als Einstellung seines Tonus auf ein höheres Niveau aufzufassen ist. Das Auslösen dieses funktionellen Reizzustandes ist uns heute ermöglicht durch experimentelle Eingriffe mechanisch-chemischer und thermischer Art.

Zur Ausführung meiner nachstehenden Versuche führte mich die Frage nach der Beeinflußbarkeit des Zentrums durch die Antipyretika. Da wir, wie eben erwähnt, das Fieber als durch einen Erregungszustand in dem betreffenden Zentrum verursacht betrachten, so ist zu erwarten, daß die spezifischen Antipyretika eine relativ-narkotische Wirkung gerade auf dieses Zentrum ausüben. Mit Rücksicht auf diese funktionell-lähmende Wirkung erhebt sich die Frage, wie sich das Zentrum beim langdauernden Verabreichen eines Antipyreticums verhält, respektive wie sich die eventuellen Erscheinungen der sogenannten Angewöhnung

[1]) *Liebermeister*, Path. u. Ther. d. Fiebers. Leipzig 1875.
[2]) *Cloëtta* u. *Waser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 73 u. 75.

an das Antipyreticum bemerkbar machen. Das Studium dieser Verhältnisse hat schon deshalb einen Wert, weil die Literatur noch keine Angaben über diesbezügliche Erscheinungen kennt. Im ferneren aber hat die Klarlegung dieser Verhältnisse nicht bloß theoretisches, sondern für die heutigen Ansichten auf dem Gebiete der Fieberlehre auch praktisch therapeutisches Interesse. Obschon man zwar längst nicht mehr auf dem Standpunkt *Liebermeister*'s steht jede höhere Temperatursteigerung als solche zu bekämpfen, so vermögen doch die heutigen Auffassungen von der Bedeutung des Fiebers für den Gesamtorganismus der Antipyrese ihre Berechtigung nicht abzusprechen. Man wird also auch heute noch sehr häufig Antipyretica verabreichen und zwar namentlich bei chronisch fieberhaften Krankheiten, weil hier die Temperatur häufig Appetit und Schlaf ungünstig beeinflußt. Aber gerade hier erhebt sich die Frage, ob die tägliche Darreichung von Antipyreticis nicht diagnostische Schwierigkeiten mit der Zeit verursacht. Es ist doch denkbar, daß durch das tägliche Wechselspiel von Toxin und Fiebermittel, von denen das Eine erregt, das Andere lähmt, mit der Zeit das Zentrum funktionell gestört wird, wobei es sich um eine Herabsetzung oder um eine Erhöhung der Erregbarkeit des Zentrums handeln kann. Im ersteren Fall würde man durch geringere Temperaturen dazu verleitet ein Nachlassen der Toxinwirkung anzunehmen, im letzteren infolge Fiebersteigerung eine Verschlimmerung der Erkrankung, was beides ungerechtfertigt wäre. Da ja aber gerade bei diesen chronischen Krankheiten die Temperaturmessung ein sehr wichtiges diagnostisches Hilfsmittel ist, so hat es große praktische Bedeutung zu erfahren, wie die chronische Darreichung von Antipyreticis die Reaktionsfähigkeit des Temperaturzentrums beeinflußt.

Die Versuche wurden ausschließlich an Kaninchen ausgeführt und damit begonnen, daß ich zuerst beim einzelnen Tier genau die Erregbarkeit des Zentrums d. h. den Temperaturanstieg ermittelte, den eine bestimmte Dosis einer fiebererzeugenden Substanz verursachte. Nachdem sodann denselben Tieren monatelang allmählich steigende Dosen eines Antipyreticums injiziert worden waren, kontrollierte ich wiederum mit derselben Dosis der pyrogenen Substanz den Effekt auf das Zentrum. Hiebei mußte sich ergeben, ob die Erregbarkeit des Zentrums verändert worden war. Auf Grund allgemeiner Erwägung wäre man a priori geneigt anzunehmen, daß unter dem kontinuierlichen Einfluß des Antipyreticums sich der Tonus des Zentrums, d. h. seine Reaktionsfähigkeit, verringere, sodaß durch die Injektion der fiebererzeugenden Substanz ein geringerer pyrogener Effekt erzeugt würde als vorher.

Als eine für meinen Zweck besonders brauchbare Substanz stand mir das zuerst von *Cloëtta* und *Waser* hergestellte und untersuchte Monomethylderivat des Tetrahydro-β-Naphtylamins zur Verfügung. Diese von mir abgekürzte als βT bezeichnete Substanz ist durch ihre sehr intensiv pyrogenetische Eigenschaft und sympathicotrope Wirkung charakterisiert. Zur Erzeugung einer Temperatursteigerung von 1,5—2° Celsius bei gleichgroßen ca. 2000 g

schweren Kaninchen wurde die konstante Dosis von 0,03 g in $1^1/_2$ ccm physiologischer Kochsalzlösung in eine Ohrvene injiziert. Dabei ist allerdings zu bemerken, daß man hie und da auf Tiere stößt, welche nicht mit Temperatursteigerung reagieren; das sind aber Ausnahmen, welche dann selbstverständlich schon beim Vorversuch ausgeschaltet wurden.

Auf das βT reagierte am schnellsten und empfindlichsten die Pupille durch eine maximale Mydriasis, eine Erscheinung, die zum Fieberanstieg in Parallelismus zu setzen ist. Ueberdies konstatierte ich regelmäßig das mehr oder weniger starke Auftreten von krampfartigen Erregungen mit dyspnoischen Atembeschwerden, von denen sich allerdings die Tiere nach einigen Minuten völlig wieder erholten. Solche Zuckungen haben aber einen störenden Einfluß auf die Körpertemperatur. Dies veranlaßte mich die Lösung kontinuierlich, aber möglichst langsam, während 5 Minuten in die Vene einlaufen zu lassen. Trotzdem sich diese unliebsamen Zuckungen dadurch nicht vollständig ausschalten ließen, so war es doch möglich dieselben durch dieses Vorgehen auf ein Minimum zu beschränken und dadurch eine für die wirklich toxisch erzeugte Fieberhöhe entstehende Fehlerquelle größtenteils zu eliminieren.

Die Temperatur selbst, die infolge der rasch wirkenden Eigenschaften des βT meistens schon nach ca. 30 Minuten ihr Maximum erreichte, wurde mit einem Spezialthermometer immer in der gleichen Tiefe von $8^1/_2$ cm im Rektum gemessen. Zur Messung wurden die Tiere mit dem einen Arm umfaßt, während mit der andern Hand das Thermometer stets in der gleichen Lage im Rektum fixiert gehalten wurde. Die Tiere verhalten sich hiebei meist vollkommen ruhig. Ueber die Intervalle zwischen den einzelnen Messungen geben zeitlich die Tabellen weiter unten Aufschluß. In diesen Zwischenzeiten befanden sich die Tiere in einem offenen Korb.

Als Antagonisten des βT verwendete ich das durch seine kräftige, zentrale antipyretische Wirkung ausgezeichnete Pyramidon. Sein großer Vorteil beruht darin, daß es schon in kleinen Dosen antipyretisch wirkt und trotz wochenlanger Anwendung wenigstens bei kleinen Dosen keine ungünstigen Nebenwirkungen erkennen läßt und gerade deshalb bei chronischen Fieberzuständen häufig gebraucht wird. Leider konnte ich mit einer für die Tiere noch zuträglichen Dosierung keine vollständige Kompensation der βT-Wirkung erreichen, da offenbar die Erregung des T.-Regulierungszentrums durch dasselbe eine kurzdauernde, aber sehr heftige ist. Immerhin wurde durch die kombinierte Einspritzung von βT + Pyramidon ein wesentliches Sinken des Fiebers erzielt.

Die Versuche wurden damit eröffnet, daß ich am 1. und 2. Juni 1916 sechs Kaninchen je 0,03 g βT intravenös einspritzte, um die normale Reaktion dieser Tiere auf die pyrogene Substanz festzustellen. In der nachstehenden Tabelle sind die dabei erzielten Resultate wiedergegeben. Die fettgedruckten Zahlen geben das jeweils über die Norm hinauserreichte Temperaturmaximum in

$^1/_{10}$ Graden an. Die äußerste Zahl vor dem Strich entspricht dem Mittel der Maxima.[1])

Neben den Temperaturzahlen findet sich die jeweilige Pupillenweite in mm angegeben.

1. VI. 16	K I. 1900. ♀		K II. 2000. ♂		K III. 1700. ♂		K IV. 2000. ♂		K V. 1700. ♂		K VI. 2000. ♂	
Zeit	Temp.	Pupille	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.
7.30	38.7	6.0	39.1	6.0	39.1	6.0	38.8	6.0	39.3	6.0	38.8	6.0
8.00	Injektion von 0,03 βT intravenös.											
8.30	39.9	10.5	40.3	10.5	40.8	10.0	40.4	10.5	41.6	10.5	40.7	10.5
9.00	40.3	10.5	40.65	10.5	40.7	9.5	40.2	9.5	41.6	10.5	40.6	10.0
9.30	40.4	10.0	40.4	9.5	40.6	9.0	39.8	8.5	40.7	9.5	40.5	10.0
10.00	39.8	9.5	39.55	9.5	39.4	7.5	39.5	7.5	39.8	9.0	40.2	8.0
10.30	39.9	9.5	39.0	9.0	39.3	7.5	39.4	7.5	39.7	8.5	39.7	8.0
11.00	39.2	9.0	38.8	8.5	39.3	7.5	39.1	7.5	39.7	8.5	39.5	7.5
18.0	**17.0**		**15.5**		**17.0**		**16.0**		**23.0**		**19.0**	

2. VI. 16	K. I.		K. II.		K. III.		K. IV.		K. V.		K. VI.	
Zeit	Temp.	Pupille	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.
7.00	38.4	6.5	38.9	7.5	39.2	7.0	38.7	6.0	38.95	6.5	39.0	6.0
7.30	βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion	
8.00	40.3	10.5	40.1	10.5	40.9	10.5	40.0	10.5	40.7	10.5	40.3	10.5
8.30	39.7	10.5	40.5	10.5	41.0	10.0	40.2	10.5	41.2	10.5	40.5	10.5
9.00	39.2	10.0	40.6	10.0	40.5	9.0	40.4	9.5	40.7	9.5	40.7	10.0
9.30	39.2	9.5	40.0	9.5	40.1	9.0	40.0	8.5	40.3	9.5	39.6	8.5
10.00	39.1	9.0	40.1	9.0	39.8	8.5	39.2	8.0	40.1	9.0	39.4	8.5
10.30	39.2	9.0	39.4	8.0	39.8	8.5	39.0	8.0	39.8	8.5	39.2	8.0
11.00	39.1	8.0	38.5	8.0	39.5	8.0	39.0	7.5	39.7	8.5	39.0	8.0
11.30	39.0	7.0	38.6	7.5	39.4	7.5			39.3	8.0	38.8	7.5
18.5	**19.0**		**17.0**		**18.0**		**17.0**		**23.0**		**17.0**	

Wenn auch individuell etwas verschieden, so sind die Durchschnittszahlen der Fieberreaktion bei den sechs Tieren an zwei verschiedenen Tagen doch recht gleichmäßig.

Nach dieser Feststellung der individuellen Reaktion des Temperaturzentrums wurde mit der chronischen Pyramidonbehandlung begonnen und diese während zwei Monaten fortgesetzt. Während dieser Zeit wurde die Dosis allmählich gesteigert bis an die Grenze, welche die Tiere noch ertrugen. In regelmäßigen Zwischenräumen wurde dann durch intravenöse Injektion von 0,03 g βT die Erregbarkeit des Zentrums dieser Substanz gegenüber geprüft. Die Verabreichung des Pyramidons geschah durch subkutane Injektion. Die nachfolgenden Angaben orientieren über den Verlauf des Versuches und die dabei beobachteten Resultate.

[1]) Um die Tabelle möglichst übersichtlich zu machen wurden die einzelnen nacheinander vorgenommenen Messungen bei den einzelnen Tieren auf den gleichen Zeitpunkt reduziert.

Vom 8. Juni bis 13. Juni 0,01 g Pyr. täglich.
„ 14. „ „ 19. „ 0,02 „ „ „
„ 20. „ „ 25. „ 0,03 „ „ „

Kontrolle mit βT 0,03 g intravenös.

26. VI. 16	K I.		K II.		K III.		K IV.		K V.		K VI.	
Zeit	Temp.	Pupille	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.
8.30	38.6	6.5	38.7	6.5	38.8	6.5	38.5	6.5	39.1	6.5	38.2	6.5
9.00	βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		T-Injektion	
9.30	40.1	10.5	40.7	10.5	40.7	11.0	40.5	10.5	41.2	10.5	39.5	10.5
10.00	40.1	10.0	40.8	10.5	41.1	10.0	40.2	10.5	41.4	10.5	39.9	10.0
10.30	39.6	9.5	40.7	9.5	40.9	10.0	39.9	10.0	41.5	10.5	39.8	9.5
11.00	39.2	9.5	40.2	9.5	40.4	9.5	39.5	9.5	40.8	9.5	39.4	9.0
20.0	**15.0**		**21.0**		**23.0**		**20.0**		**24.0**		**17.0**	

Vom 27. Juni bis 2. Juli 0,04 g Pyr. täglich.
„ 3. Juli „ 8. „ 0,06 „ „ „

Kontrolle mit βT 0,03 g intravenös.

9. VII. 16	K I.		K II.		K III.		K IV.		K V.		K VI.	
Zeit	Temp.	Pupille	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.
8.30	38.9	6.0	39.1	6.5	39.2	6.0	38.4	6.0	39.7	6.0	38.4	6.5
9.00	βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion	
9.30	41.5	11.0	41.3	10.5	41.3	10.5	39.8	10.5	42.0	10.5	40.4	10.5
10.00	41.7	10.5	41.9	10.5	42.2	10.5	40.3	10.5	42.4	11.0	41.2	10.0
10.30	40.5	10.0	41.2	10.0	41.5	10.0	40.1	10.0	42.1	10.5	41.1	10.0
11.00	39.9	9.0	40.3	10.0	40.6	9.5	39.8	9.5	41.7	10.0	40.7	10.0
27.0	**28.0**		**28.0**		**30.0**		**19.0**		**27.0**		**28.0**	

Vom 10. Juli bis 15. Juli 0,08 g Pyr. täglich.
„ 16. „ „ 1. August 0,12 „ „ „

Kontrolle mit βT 0,03 g intravenös.

2. VIII. 16	K I.		K II.		K III.		K IV.		K V.		K VI.	
Zeit	Temp.	Pupille	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.
7.30	38.6	6.5	38.6	6.5	38.9	6.0	38.1	6.5	38.9	5.5	38.8	6.0
8.00	βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion	
8.30	40.3	11.0	40.4	10.5	41.2	11.0	39.1	10.5	40.9	10.5	41.1	10.5
9.00	40.4	10.5	40.5	10.0	40.9	10.5	39.1	10.5	41.1	10.5	41.6	10.5
9.30	40.0	10.0	40.1	9.5	40.6	10.5	39.3	10.0	40.9	10.0	40.8	10.0
10.00	39.8	10.0	39.9	9.0	40.0	10.0	39.5	8.5	40.6	9.5	40.5	9.5
							39.1	8.5				
21.0	**18.0**		**19.0**		**23.0**		**14.0**		**22.0**		**28.0**	

3. VIII. 16	K I.		K II.		K. III.		K IV.		K V.		K. VI.	
Zeit	Temp.	Pupille	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.
8.30	39.0	7.0	39.1	6.5	38.4	6.5	38.1	6.0	39.0	6.5	38.8	6.5
9.00	βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT Injektion		βT-Injektion	
9.30	40.6	10.5	41.8	10.5	40.1	10.5	39.1	10.5	40.8	11.0	40.6	10.5
10.00	41.1	10.5	42.3	10.5	39.9	10.5	38.9	10.0	40.7	10.5	40.9	10.5
10.30	40.6	10.0	42.3	10.5	39.7	10.0	38.5	9.5	40.5	10.0	39.9	10.0
11.00	40.2	9.5	42.0	10.0	39.4	9.5	38.3	9.0	40.2	9.5	39.3	10.0
20.0	**21.0**		**32.0**		**17.0**		**10.0**		**18.0**		**21.0**	
4. VIII. 16												
8.30	38.6	6.5	38.5	6.5	38.6	6.5	38.4	7.0	38.6	6.0	38.3	6.0
9.00	βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT Injektion		βT-Injektion	
9.30	39.8	11.0	40.7	10.5	40.8	10 5	39.6	11.0	39.8	10.5	41.1	10.5
10.00	39.5	11.0	40.7	10.5	40.8	10.5	39.0	10 5	40.2	10.5	41.1	10.0
10.30	39.4	10.5	40.6	10.5	40.2	9.5	38.9	10.0	40.2	10.0	40.5	9.5
11.00	39.0	10.0	40.5	10.0	40.0	9.0	38.7	9.5	39.9	9.5	40.2	9.5
19.0	**12.0**		**22.0**		**22.0**		**12.0**		**16.0**		**28.0**	

Trotzdem 9 Wochen lang die Tiere täglich Pyramidon und zwar zuletzt in eigentlich toxischen Dosen subkutan erhalten hatten, zeigte sich keine wesentliche Aenderung in Bezug auf die Reaktionsfähigkeit des Zentrums gegenüber βT; die Schwankungen, welche einzelne Tiere nach oben und unten aufwiesen, kommen auch ohne Anwendung von Pyramidon vor wie die Normalversuche zeigten. Auch in Bezug auf die Reaktion der Pupille wurden keine Veränderungen beobachtet. Auffallend ist nur bei der zweiten Kontrollprüfung vom 9. Juli 1916 die fast durchgehend stärkere Reaktion auf βT, sodaß man fast von einer Sensibilisierung durch das Antipyretikum sprechen könnte. Jedenfalls dürfen wir aus dieser ersten Serie den Schluß ziehen, daß die *chronische Zufuhr eines Antipyretikums, selbst in hohen Dosen die Funktionsfähigkeit des Temperaturcentrums nicht herabsetzt.*

Nach dieser Feststellung war weiter zu untersuchen, wie dieser Zustand sich gestaltet, wenn fiebererregende Substanz und Antipyretikum in tägliche Konkurrenz miteinander treten. Das ist ja der Fall, wie er in der medizinischen Praxis auftritt. Nur ist uns eben dort die eine Größe, die pyrogene, in ihren quantitativen Verhältnissen ganz unbekannt. Wenn daher die Wirkung des Antipyretikums sich ändert, so wissen wir nicht, ist weniger oder mehr pyrogene Substanz da, oder haben sich die Beziehungen der beiden Substanzen zu einander oder zum T-C. geändert. Bei unseren Versuchen ist die pyrogene Wirkung ganz konstant und ebenso die des Antipyretikums. Daraus entstehen klare Beziehungen.

Als Versuchstiere dienten dieselben sechs Kaninchen, da ich deren Reaktion auf βT genau kannte und anderseits die chronische Zufuhr von Pyramidon allein sich als ohne Einfluß erwiesen hatte. Alle Tage bekamen die Tiere zuerst 0,03 g βT intravenös und 15 Minuten später 0,1 g Pyramidon subkutan. Auch hier geben die fettgedruckten Zahlen die maximalen Steigerungen in $^1/_{10}$ Graden an und die Zahl am Rande das Mittel der Maxima.

8.VIII. 16	K I.		K II.		K III.		K IV.		K V.		K VI.	
Zeit	Temp.	Pupille	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.
7.30	38.5	7.0	39.0	7.0	38.8	7.0	38.5	6.0	38.9	7.5	38.6	6.0
8.00	βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion	
8.15	Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.	
8.30	39.3	10.5	40.7	10.5	39.6	10.5	38.9	10.5	40.2	10.5	40.3	10.5
9.00	39.6	10.5	40.6	10.5	39.2	10.0	38.4	10.5	40.0	10.5	40.2	10.5
9.30	39.6	10.5	40.0	10.0	38.6	9.5	38.0	10.0	39.5	10.0	39.4	10.0
10.00	39.8	10.5			38.3	9.0	37.9	9.5	39.3	10.0	38.8	9.0
10.30	39.7	10.0			38.2	8.5						
11.00	39.4	9.5										
12.0	**13.0**		**17.0**		**8.0**		**4.0**		**13.0**		**17.0**	

10. VIII. 16

8.30	38.6	7.0	38.8	6.5	38.8	7.0	38.5	6.0	39.1	7.0	38.7	6.5
9.00	βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion	
9.15	Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.	
9.30	40.2	11.0	41.4	10.5	40.1	10.5	39.2	10.5	40.1	10.5	40.4	9.5
10.00	39.8	10.5	41.8	10.5	39.8	9.5	38.9	10.0	39.9	10.0	40.1	9.5
10.30	39.3	10.5	41.1	10.0	38.9	10.0	38.7	10.0	39.6	10.0	39.4	9.5
11.00	39.0	10.0	39.7	10.0	38.5	9.5	38.3	9.5	39.4	9.5	38.9	9.0
11.30					38.3	9.5			39.2	9.0	38.7	9.0
16.0	**16.0**		**30.0**		**13.0**		**7.0**		**10.0**		**17.0**	

12. VIII. 16

7.30	38.5	7.0	38.8	6.5	38.4	6.5	38.2	6.0	39.0	7.0	38.7	6.5
8.00	βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion	
8.15	Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.	
8.30	39.6	10.5	40.1	10.0	39.3	10.0	39.4	9.5	40.4	10.5	40.3	10.0
9.00	38.8	10.0	39.3	9.5	38.6	9.0	38.9	10.0	39.7	9.5	40.0	10.0
9.30	38.8	9.5	38.8	9.5	38.3	9.0	38.5	10.0	39.2	9.5	38.6	9.0
10.00	38.7	9.5	38.3	9.0	38.2	8.0	37.7	9.5				
10.30	38.8	9.0	38.2	8.5								
13.0	**11.0**		**13.0**		**9.0**		**12.0**		**14.0**		**16.0**	

14. VIII. 16

8.30			39.1	7.0	39.0	6.5	38.5	6.5
9.0 u. 9.15			βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion	
9.30			Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.		Pyr.-Injekt.	
10.00			41.2	10.5	40.1	10.0	40.2	10.5
10.30			40.8	10.0	39.2	10.0	39.9	10.0
11.00			39.7	10.0	38.6	9.5	38.1	9.0
			38.3	9.5	38.4	8.5		
16.0			**21.0**		**11.0**		**17.0**	

Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit der ersten Versuchsreihe zeigt, wie zu erwarten gewesen, eine Herabsetzung des Fieberanstieges. Daß die Resultate ungleichmäßig sind, hängt wahrscheinlich mit verschieden rascher Resorption des Pyramidons zusammen. Leider hatte sich die gleichzeitige schädigende Wirkung beider Substanzen in schlechtem Allgemeinbefinden und starker Ge-

wichtsabnahme der Tiere derart bemerkbar gemacht, daß ich gezwungen war von weitern Versuchen bis zum 8. September 1916 abzusehen. Aus demselben Grunde sind auch bei dem vierten Versuch obiger Reihe (am 14. August 1916) nur noch 3 Tiere benutzt worden. Als sich die Tiere wieder gut erholt hatten, stellte ich zunächst die Reaktionsfähigkeit auf ,βT wiederum fest.

9. IX. 16	K I.		K II.		K III.		K IV.		K V.		K VI.	
Zeit	Temp.	Pupille	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.
7.30	38.2	7.5	39.1	7.5	38.9	7.0	38.9	7.0	39.2	6.5	38.7	6.5
8.00	,βT-Injektion		,βT-Injektion		,βT-Injektion		,βT-Injektion		,βT-Injektion		,βT-Injektion	
8.30	39.9	10.5	41.4	10.5	39.9	10.5	39.8	10.5	41.0	10.5	40.5	10.5
9.00	39.7	10.0	41.5	10.5	40.1	9.0	39.9	10.0	40.7	10.0	40.3	10.5
9.30	39.5	10.0	40.5	9.5	39.8	9.0	39.8	9.0	40.3	10.0	40.3	10.5
10.00	39.4	9.5	40.3	9.0	39.5	9.0	39.6	8.5	40.2	9.5	40.1	9.5
17.0	**17.0**		**24.0**		**12.0**		**10.0**		**18.0**		**18.0**	
10. IX. 16												
7.30	39.0	6.0	38.7	6.5	39.2	6.5	38.8	6.5	39.3	6.5	39.1	5.5
8.00	,βT-Injektion		,βT-Injektion		,βT-Injektion		,βT-Injektion		,βT-Injektion		,βT-Injektion	
8.30	40.7	10.5	40.3	10.5	41.2	11.0	39.8	10.5	41.2	10.5	41.9	10.5
9.00	40.7	10.5	40.4	10.5	41.2	10.5	39.8	10.5	40.9	10.5	41.95	10.0
9.30	40.3	9.5	40.1	10.0	41.3	10.0	39.9	10.0	40.2	9.5	40.8	9.5
10.00	40.0	9.0	39.9	9.5	40.1	8.5	39.8	9.0	40.0	9.0	40.5	9.0
10.30							39.6	9.0				
19.0	**17.0**		**17.0**		**21.0**		**11.0**		**19.0**		**28.5**	

Es ergibt sich aus dieser Kontrollbestimmung, daß die Reaktion auf ,βT allein dieselbe geblieben ist wie am Anfang. Ich versuchte nun eine stärkere antipyretische Wirkung durch gleichzeitige Verabreichung der beiden Stoffe in den oben genannten Dosen.

11. IX. 16	K I.		K II.		K III.		K IV.		K V.		K VI.	
Zeit	Temp.	Pupille	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.
8.30	38.5	8.0	38.7	7.0	39.2	7.0	38.6	6.5	39.3	7.5	38.8	6.5
9.00	βT + Pyr.		βT + Pyr.		βT + Pyr.		βT + Pyr.		βT + Pyr.		βT + Pyr.	
9.30	39.4	11.0	40.0	10.5	39.6	11.0	39.4	11.0	40.2	11.0	40.0	11.0
10.00	38.8	10.5	39.6	10.5	39.7	10.0	39.4	10.0	39.9	10.5	40.1	10.5
10.30	38.5	10.0	39.3	10.0	39.4	9.5	39.2	10.0	39.7	10.0	39.8	9.5
11.00	exit. 12. IX. 16				39.0	9.0					39.7	9.0
10.0	**9.0**		**13.0**		**5.0**		**8.0**		**9.0**		**13.0**	

Wie die Tabelle zeigt, wurde tatsächlich so eine bedeutende Reduktion des Fieberanstieges erzielt: 10 anstatt 19. Diese kombinierten Injektionen wurden von nun an täglich ausgeführt. Am 2. Oktober 1916, also nach 20 Tagen wurde mit ,βT *allein* eine Kontrolle gemacht. Es zeigten sich hierbei tiefere Temperaturen als am Anfang bei den normalen Tieren. Wegen ungünstigem Allgemeinbefinden hatte Tier I ausgeschaltet werden müssen.

0,03 g βT intravenös allein eingespritzt.

2. X. 16	K II.		K III.		K IV.		K V.		K VI.	
Zeit	Temp.	Pupille	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.
7.30	38.8	7.0	38.9	6.5	38.8	7.0	39.1	7.0	38.8	6.5
8.00	βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion	
8.30	39.4	9.5	40.0	10.0	39.4	10.0	40.5	11.0	40.2	10.5
9.00	39.7	9.5	39.9	9.0	39.7	9.5	40.0	10.5	40.1	10.5
9.30	39.7	9.5	39.8	8.5	39.9	9.5	39.9	10.5	39.6	10.0
10.00	39.6	9.5	39.8	8.5	39.7	9.0	39.7	10.5	39.5	10.0
10.30	39.2	9.0	38.8	8.0	39.4	8.5	39.4	9.5		
12.0	**9.0**		**11.0**		**11.0**		**14.0**		**14.0**	

Durch eine letzte Kombination trachtete ich das Resultat noch etwas augenfälliger zu gestalten. Ich injizierte täglich zuerst Pyramidon subkutan 0,10 g; 5 Minuten später βT 0,03 g intravenös und kontrollierte die Erregbarkeit des Zentrums am 25. Oktober, 6. November und 22. November 1916 durch βT-Injektionen allein. Wie die nachfolgenden Tabellen zeigen, wurde durch diese Kombination die Reaktionsfähigkeit des Zentrums auf βT bei einzelnen Tieren noch mehr herabgesetzt. Wie *Cloëtta*[1]) nachgewiesen hat, wird durch die wiederholte intravenöse Injektion von βT allein die Reaktion nicht verändert, wenigstens nicht in der von mir benutzten Zeitdauer. Wir stehen somit vor der überraschenden Tatsache, daß die Injektion von Pyramidon allein nichts ausmacht, daß aber der tägliche Kampf der beiden Substanzen am Zentrum offenbar eine gewisse Ermüdung auslöst. Die Pupillenerweiterung wird dagegen *nicht* verändert.

Kontrollinjektion von 0,03 g βT allein.

25. X. 16	K II.		K III.		K IV.		K V.		K VI	
Zeit	Temp.	Pupille	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.
7.30	38.55	6.5	38.8	6.5	38.4	6.0	39.3	6.5	38.45	6.5
8.00	βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion	
8.30	39.4	10.5	39.5	10.5	38.85	10.5	40.75	10.5	39.7	10.5
9.00	39.1	10.5	39.45	9.5	38.5	9.0	40.65	10.5	39.75	10.5
9.30	39.2	10.5	39.15	8.5	38.75	8.5	40.3	10.5	40.0	10.5
10.00	39.05	10.0	39.2	8.5	38.7	8.5	39.6	10.5	39.5	9.5
10.30			39.0	8.5	38.5	7.5	39.5	10.0	39.3	9.5
10.0	**8.5**		**7.0**		**4.5**		**14.5**		**15.5**	
6. XI. 16										
7.30	38.7	6.5	39.0	6.5	38.55	6.5	39.45	7.0	38.9	6.5
8.00	βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion	
8.30	39.3	10.5	39.5	9.5	39.15	10.0	40.7	11.0	39.9	10.5
9.00	39.9	10.5	39.55	9.5	39.0	9.5	40.5	11.0	40.0	10.5
9.30	39.9	10.0	39.5	9.5	38.8	9.5	40.2	11.0	39.6	9.5
10.00	39.8	9.0	39.6	9.0	38.7	9.0	39.7	10.0	39.2	9.0
10.30	39.5	8.5	39.5	9.0	38.5	9.0				
			39.5	9.0						
10.0	**12.0**		**6.0**		**6.0**		**12.5**		**11.0**	

[1]) *Cloëtta*, Corr.-Bl. f. Schw. Aerzte. Nr. 24, 1917.

22. XI. 16	K. II.		K. III.		K. IV.		K. V.		K. VI.	
Zeit	Temp.	Pupille	T.	P.	T.	P.	T.	P.	T.	P.
8.30	38.8	6.5	38.9	6.5	38.5	6.5	39.7	7.0	38.6	6.5
9.00	βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion		βT-Injektion	
9.30	40.0	11.0	40.2	10.5	39.1	10.5	41.0	10.5	39.5	11.0
10.00	39.8	10.0	40.3	10.5	39.15	10.0	40.9	10.5	39.6	10.5
10.30	39.3	9.5	40.2	9.5	38.9	9.0	40.4	10.5	39.0	9.5
11.00	39.2	9.5	40.1	9.0	38.9	9.0	40.1	10.0	38.9	9.0
11.30			39.9	8.5	38.8	8.5			39.0	9.0
11.0	**12.0**		**14.0**		**6.5**		**13.0**		**10.0**	

Alle die vorstehenden Ergebnisse wurden durch Anwendung eines chemisch genau definierten Fiebererzeugers erhalten. Wenn auch dieser Substanz nachgewiesenermaßen eine spezifische Wirkung auf das Temperaturregulierungszentrum zukommt, so erschien mir noch von besonderem Interesse zu untersuchen, wie die Dinge bei Anwendung einer andern fiebererzeugenden Substanz sich gestalten würden. Ich wählte dazu ein Verfahren, das sich mehr an die eigentlichen Infektionsvorgänge anlehnt. Ich stellte mir ein Heujaucheinfus dar, welches nach Beendigung der Toxinbildung durch gehärtete Filter abgesaugt, eine völlig klare, braune Flüssigkeit lieferte. Wurde die Lösung kühl aufbewahrt, so war innerhalb 2—3 Wochen keine Veränderung ihrer fiebererzeugenden Eigenschaften wahrzunehmen. Bei intravenöser Injektion von 0,7 ccm reagierten die Tiere mit einer Steigerung von ca. 2°. Die Pupille wird durch diese Stoffe nicht beeinflußt. Der Fieberanstieg erfolgte langsamer und zeigte als Merkwürdigkeit namentlich bei den ersten Versuchen das Bild des anakroten Anstieges, d. h. zuerst Anstieg, dann etwas Abfall und wieder Anstieg.

Um im Verlaufe der Arbeit stets über allfällige Veränderungen in der Wirkungsfähigkeit der Heujauche orientiert zu sein, verwendete ich ein bestimmtes Kaninchen als Kontrolltier, an dem von Zeit zu Zeit die Wirksamkeit des Präparates geprüft wurde. Sonst wurde in gewohnter Weise vorgegangen ganz analog der Versuchsanordnung in der ersten Serie mit βT. Ich gebe im folgenden die kurze tabellarische Zusammenstellung der Ergebnisse. Natürlich handelte es sich hier um frische Tiere.

5. X. 16	♀ K I. 2400	♀ K II. 2100	♀ K III. 2200	♀ K IV. Kontrolltier 2300
Zeit	Temp.	Temp.	Temp.	Temp.
7.35	39.1	39.4	38.9	39.0
8.05	0,7 ccm Jauche-Injektion	0,7 ccm Jauche-Injektion	0,7 ccm Jauche-Injektion	0,7 ccm Jauche-Injektion
9.05	40.8	40.5	40.6	40.3
9.35	40.9	40.5	40.6	40.4
10.05	40.5	40.5	40.4	40.1
10.35	40.9	40.6	40.5	40.4
11.05	41.2	40.7	40.75	40.8
11.35	41.0	40.55	40.7	40.8
12.05	40.7	40.2	40.3	40.65
12.35				40.4
18.0	**21.0**	**13.0**	**18.5**	**18.0**

7. X. 16	K I.	K II.	K III.	K IV. Kontrolltier
Zeit	Temp.	Temp.	Temp.	Temp.
7.30	39.1	39.5	38.8	38.8
8.00	0,7 ccm Jauche-Injektion	0,7 ccm Jauche-Injektion	0,7 ccm Jauche-Injektion	0,7 ccm Jauche-Injektion
9.00	40.8	40.7	40.7	40.0
9.30	40.85	40.5	40.6	40.65
10.00	40.45	40.4	40.4	40.2
10.30	41.0	40.85	40.8	40.65
11.00	40.9	40.55	40.7	40.55
11.30	40.7	40.25	40.5	40.5
12.00	40.1	39.85	40.1	40.1
18.0	**19.0**	**13.5**	**20.0**	**18.5**

Nachdem die normale Fieberreaktion festgestellt war, erhielt auch hier jedes Tier mit Ausnahme von K IV täglich Pyramidon subkutan und zwar in folgenden Mengen.

Vom 8. Oktober bis 14. Oktober 0,02 g Pyr. subkut. täglich.
„ 15. „ „ 22. „ 0,04 „ „ „ „
„ 23. „ „ 29. „ 0,08 „ „ „ „

Nach dieser Pyramidonbehandlung wurde auch hier wieder genau wie bei den Versuchen mit βT festgestellt, ob dasselbe Quantum Heujauche noch den gleichen Fieberzustand hervorrufe.

Kontrolle mit Heuinfus.

30. X. 16				
7.30	39.3	39.1	39.1	38.8
8.00	0,7 ccm Jauche-Injektion	0,7 ccm Jauche-Injektion	0,7 ccm Jauche-Injektion	0,7 ccm Jauche-Injektion
9.00	41.0	40.8	40.5	39.85
9.30	41.0	40.8	40.4	40.1
10.00	41.1	41.1	40.2	40.0
10.30	41.4	41.3	40.4	40.35
11.00	41.35	41.4	40.6	40.3
11.30	41.5	41.3	40.6	40.4
12.00	41.3	41.0	40.35	40.4
12.30	41.1	40.7	40.1	40.2
1.00	40.6	40.4	40.0	39.9
1.30	40.4	40.7	39.8	
19.0	**22.0**	**23.0**	**15.0**	**16.0**

Da eine Aenderung in der Fieberreaktion nicht wahrzunehmen war, wurde erneut mit der Pyramidonbehandlung begonnen und zwar mit der hohen Dosis von 0,15 g pro Injektion vom 31. Oktober bis 6. November. Darauf wurde wieder ein Kontrollversuch mit der gewohnten Menge Heujauche ausgeführt.

Kontrolle mit Heuinfus.

7. XI. 16	K I.	K II.	K. III.	K IV. Kontrolltier
Zeit	Temp.	Temp.	Temp.	Temp.
7.30	39.1	39.6	38.9	38.9
8.00	0,7 ccm Jauche-Injektion	0,7 ccm Jauche-Injektion	0,7 ccm Jauche-Injektion	0,7 ccm Jauche-Injektion
9.00	40.6	41.1	40.25	40.0
9.30	40.6	40.6	40.4	40.1
10.00	40.7	40.8	40.1	40.05
10.30	40.9	41.1	40.3	40.0
11.00	41.1	41.3	40.5	40.5
11.30	41.1	41.3	40.5	40.7
12.00	40.4	41.1	40.4	40.6
12.30	40.2	40.6	40.2	40.4
1.00				40.2
8.10	**20.0**	**17.0**	**16.0**	**18.0**

Die tägliche Behandlung mit Pyramidon allein hat somit genau wie bei ßT die Reaktionsfähigkeit auf dieselbe Dosis Toxin nicht zu verändern vermocht und zwar auch dann nicht, als die Dosen bis auf 0,15 g täglich gesteigert wurden, d. h. auf toxische Mengen.

Im Anschluß hieran wurde ebenfalls die kombinierte Anwendung vorgenommen und zwar wurden jeweils gleichzeitig 0,7 ccm Heuinfus (J) intravenös und 0,08 g Pyramidon subkutan injiziert.

8. XI. 16	K I.	K II.	K III.
7.30	39.15	39.7	39.6
8.00	Pyr.0,08+0,7ccmJ.	Pyr.0,08+0,7ccmJ.	Pyr.0,08+0,7ccmJ.
8.30	39.8	39.8	39.7
9.00	40.5	40.6	40.4
9.30	40.2	40.3	40.25
10.00	39.7	39.7	39.75
10.30	39.65	39.7	39.55
11.00	39.7	39.6	39.45
10.0	**13.5**	**9.0**	**8.0**

Vom 9. November bis 24. November 1916 erhielt jedes Tier täglich diese Injektionen; dann steigerte ich die Pyramidondosis auf 0,1 g.

25. XI. 16	K I.	K II.	K III.
7.30	39.2	39.5	39.5
8.00	Pyr.0,10+0,7ccmJ.	Pyr.0,10+0,7ccmJ.	Pyr.0,10+0,7ccmJ.
8.30	39.9	40.25	40.35
9.00	40.2	40.2	40.4
9.30	40.05	39.9	39.9
10.00	40.0	39.7	39.9
10.30	39.8		
9.0	**10.0**	**7.5**	**9.0**

Man erzielt also mit dieser Methode eine beträchtliche Verminderung des Anstieges, die regelmäßiger und ausgesprochener ist als bei Anwendung von βT und Pyramidon. Vom 26. November bis 3. Dezember erhielt jedes Tier täglich diese Injektion.

Dann versuchte ich noch durch Steigerung der Pyramidondosis auf 0,15 g das Fieber ganz zu unterdrücken. Leider war das Resultat kein erfreuliches, wie das Nachfolgende zeigt.

4. XII. 16	K I.	K II.	K III.
Zeit	Temp.	Temp.	Temp.
7.30	39.5	39.3	39.5
8.00	Pyr.0,15+0,7ccmJ.		
8.30	39.9	exitus	exitus
9.00	40.3		
9.30	39.9		
10.00	39.8		
10.30	39.7		
	8.0		

K I. erhielt nun täglich vom 5. Dezember bis 17. Dezember diese Injektionen. Nun wurde auch bei diesem Tier die Hauptprobe vorgenommen, d. h. es wurde geprüft, wie bei Injektion von 0,7 ccm Toxin *allein* sich nach dieser 10 wöchentlichen Fiebertherapie der Anstieg verhalte.

Kontrolle mit Jauche allein.

	K I.	K I.	Kontrolltier
Zeit	18. XII. 16	19. XII. 16	19. XII. 16
	Temp.	Temp.	Temp.
7.30	39.3	39.5	39.1
8.00	0,7 ccm Jauche-Injektion	0,7 ccm Jauche-Injektion	0,7 ccm Jauche-Injektion
8.30	40.4	41.3	39.4
9.00	41.1	41.0	39.9
9.30	40.9	40.6	40.2
10.00	40.3	40.5	40.3
10.30	40.4	40.7	40.4
			40.8
			40.6
			40.5
			40.3
	18.0	**18.0**	**17.0**

Die erhaltenen Temperaturerhöhungen entsprechen genau denen, welche ich bei den ersten Jaucheinjektionen erhielt; eine Aenderung in der Erregbarkeit des Zentrums ist somit nicht eingetreten. Der letzte Versuch ist ja allerdings nur mit dem einen überlebenden Tier ausgeführt worden; aber bei dem völlig parallel gehenden sonstigen Verhalten der drei Tiere ist nicht daran zu zweifeln, daß die andern in gleicher Weise reagiert hätten.

Vergleichen wir diese letzten Resultate mit denen, welche wir bei βT erhielten, so ergibt sich eine gewisse Differenz. Durch die gleichzeitige Anwendung von Pyramidon und pyrogener Substanz wird bei der Jauche die Steigerung mehr eingeschränkt als bei βT, dagegen zeigt nach lange fortgesetzter, täglicher Anwendung beider Injektionen das βT allein verabreicht eine etwas geringere Wirksamkeit auf das Zentrum, während bei Jauche keine Abnahme der Fieberreaktion beobachtet wird. Ich vermute, daß dies damit zu erklären ist, daß βT eine nur zentral erregende Substanz ist, während der Jauche vielleicht noch eine periphere Wirkung daneben zukommt. Der Kampf um das Zentrum ist daher bei βT heftiger als bei Jauchetoxin, womit sich dann auch eher eine gewisse, allmählich eintretende Unterfunktion desselben erklären ließe. Wenn diese Annahme nicht zutrifft, so bliebe nur die Erklärung möglich, daß die betreffenden Tiere zufälligerweise sich doch etwas an βT gewöhnt hätten.

Diskussion der Ergebnisse:

Aus den vorstehenden Versuchen ergeben sich zunächst folgende Tatsachen:

Werden Tiere längere Zeit täglich mit selbst hohen Dosen von Pyramidon behandelt, so zeigt das Temperaturzentrum derselben keine Aenderung der Erregbarkeit, indem durch intravenöse Injektion von β-Tetrahydronaphtylamin und von Heujauche vor und nach der Pyramidonbehandlung die gleichen Temperatursteigerungen erzielt werden.

Wird durch tägliche Injektion von βT bei Tieren regelmäßig Fieber erzeugt und dieses durch ebenfalls tägliche Pyramidongaben therapeutisch bekämpft, so zeigt sich allmählich eine Abnahme der fiebererzeugenden Wirkung des βT. Wird das tägliche Fieber durch Injektion von Heujauche erzeugt und dann ebenfalls antipyretisch mit Pyramidon bekämpft, so zeigt sich auch bei längerer Versuchsdauer keine Aenderung in der fiebererregenden Wirkung der gleichen Dosis Heujauche.

Aus diesen Ergebnissen glaube ich für die praktische Anwendung der Fiebermittel folgende Schlüsse ziehen zu dürfen:

Bei bakteriell bedingten längerdauernden Fieberzuständen stört die tägliche Antipyrese die Reaktionsfähigkeit des Temperaturzentrums nicht. Man braucht also nicht zu befürchten, daß durch das Fiebermittel der Zustand diagnostisch verschleiert werde. Läßt man das Antipyretikum weg, so wird die Temperatursteigerung wieder genau dem Grade der Intoxikation entsprechen.

Ist dagegen die Temperatursteigerung bedingt durch eine spezifische, funktionelle Reizung der Gegend des 4. Ventrikels (βT), so kann durch die regelmäßige Behandlung mit Antipyreticis die Erregbarkeit dieser Teile herabgesetzt werden. Vielleicht lassen sich nicht bakteriell bedingte Fieberzustände auf diese Weise durch den therapeutischen Erfolg diagnostisch unterscheiden von den bakteriell bedingten.

Vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Sommersemester 1916 bis Wintersemester 1916/17 im Pharmakologischen Institut der Universität Zürich ausgeführt.
Ich fühle mich verpflichtet an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. med. **M. Cloetta**

für die mir bei meinen Versuchen gütigst erteilten Anleitungen aufs beste zu danken.